

应力状态下软骨基质分解代谢的变化

邵越峰, 卫小春

(山西医科大学第二医院骨科, 山西 太原 030001)

【摘要】 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是力学和生物学因素共同作用下导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解和合成正常偶联失衡的结果。OA 发病过程中生物力学因素的异常, 导致 MMPs/TIMPs 的失衡, 是 OA 发病的中心环节。因此本文就应力状态下软骨基质分解代谢的变化作一综述。

【关键词】 骨关节炎; 应力, 物理; 软骨; 分解代谢

Change of cartilage matrix metabolism under stress SHAO Yue-feng, WEI Xiao-chun. Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

ABSTRACT With the effects of the mechanics and biological factors, the imbalance between the degradation and synthesis of chondrocyte, extracellular matrix and subchondral bone leads to the osteoarthritis. The imbalance between MMPs and TIMPs caused by biomechanical abnormality is the key factor of osteoarthritis. This review will focus on the stress and their roles in the metabolism of the cartilage matrix.

Key words Osteoarthritis; Stress, mechanical; Cartilage; Metabolism

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(3):241-244 www.zggszz.com

软骨基质的代谢反应可以显著地影响关节软骨的生理功能。研究力学刺激对软骨基质分解代谢的影响不仅有利于阐明生物力学因素在骨性关节炎发病机制中的作用, 而且为软骨组织工程中相关力学因素的研究提供了新的思路与技术方法, 为最终利用组织工程治疗软骨损伤提供相关理论依据。因此, 本文就应力状态下软骨基质分解代谢的变化作一综述。

应力对软骨组织和软骨细胞的代谢有巨大影响, 但在体外实验, 由于应力的不同、频率、作用时间及使用装置不同, 对软骨细胞的影响有所不同。一般来说, 高强度应力抑制细胞代谢, 而适当强度的应力和合适的频率能导致软骨细胞的合成反应。

1 张应力对软骨基质分解代谢的影响

1.1 张应力在阐明骨性关节炎发病机制中的作用 过度的应力载荷被认为对骨性关节炎的起始有重要作用。Honda 等^[1]研究发现, 将高强度的周期性张应力应用于单层培养的软骨细胞, 它导致软骨细胞从多角形转变成梭形, 同时导致软骨基质中蛋白成分以及间质金属蛋白酶的变化。高强度的周期性张应力导致软骨基质中特殊蛋白成分的降低, MMP-1、MMP-3、MMP-9 等基因表达增加, 而 MMP-2 的 mRNA 的水平并未改变。

Millward-Sadler 等^[2]的研究发现, 在体外对人软骨细胞的机械刺激增加了聚集蛋白聚糖的 mRNA 表达而下调了 MMP-

3 的 mRNA 的表达, 但是 MMP-1 的水平并未改变。信号传导涉及到整合素、拉伸载荷激活离子通道及 IL-4 等, 这种软骨保护效应并未在来自骨性关节炎的软骨细胞上观察到。在病态关节软骨中, 也许力学信号传导异常导致的软骨细胞的混乱活动在骨性关节炎的进展中起着重要作用。

同时, 由于关节内生物力学和生物化学环境的复杂性, 骨关节炎中软骨退变的精确模式仍然不清楚。Huang 等^[3]应用周期性张应变(10%, 0.5 Hz)发现, 在周期性张应变作用 3 h 时合成反应形成一个起始的高峰; 12 h 时 II 型胶原、聚集蛋白聚糖的表达降到对照水平; 24 h 后, 由于 MMP-1 的产生, 形成了明显的分解反应。在 24 h 时表达的 MMP-1, 降解了基质胶原以及其他软骨基质蛋白成分, 这很可能意味着持续性周期性张应变导致了基质向重新塑造的转变以及潜在的基质组成成分的改变。

1.2 张应力在限制关节炎症中的作用 连续被动运动经常用于限制关节炎症, 但其机制并不十分清楚。Deschner 等^[4]在有 IL-1 β 存在下将颞下颌关节软骨细胞置于不同作用时间的动态张应变下, 发现 IL-1 β 诱导的 MMPs 的上调被动态张应变阻止。在 IL-1 β 存在下, 不同作用时间的动态张应变在 24 h 内显示了机械信号抗炎效应的持续性。生物力学应变通过阻止间质金属蛋白酶下调了软骨细胞在炎症环境下的分解反应。Madhavan 等^[5]在 IL-1 β 存在下, 研究发现持续不变的周期性张应变(3%, 0.25 Hz)阻止了 IL-1 β 诱导的 90% 的促炎症基因, 如 MMP-9、MMP-13 等的转录激活并且废除了其对聚集蛋白聚糖合成的抑制。周期性张应变分别应用 4、8、12、16、20 h, 然后伴随相应的 20、16、12、8、4 h 的间歇期, 显示应用 8 h 的

基金项目: 山西省归国留学人员重点科研项目“软骨细胞的生物力学研究”(编号: 200605)

通讯作者: 卫小春 E-mail: weixiaochun06@yahoo.com.cn

周期性张应变在随后的 16 h 最佳阻止 ($P < 0.05$) 了 IL-1 β 对促炎症基因的诱导。物理治疗(连续被动运动)经常用于限制关节炎,深入了解其机制以达到最佳应用,可以预见,这些研究一旦推论于人关节软骨细胞,很可能为物理治疗在骨性关节炎控制中达到最佳的维持效应提供进一步的认识。Agarwal 等^[6]也在重组人 IL-1 β 的存在下,用周期性张应变作用于体外培养的兔颞下颌关节的单层原代软骨细胞,伴随应用的周期性张应变废除了 IL-1 β 诱导的 iNOS、COX-2 以及 MMP-1 的增加。然而有意思的是,炎症信号的存在是观察到的周期性张应变产生效应的前提,当周期性张应变单独应用于培养软骨细胞时,并没有显示上述的效应。Xu 等^[7]以及 Long 等^[8]应用周期性张应变对培养软骨细胞中 IL-1 β 和 TNF- α 的拮抗活动所作研究显示了胶原酶水平的变化,并且也发现只有在炎症因子存在的前提下周期性张应变才能显示其拮抗作用。

1.3 张应力在软骨组织工程中的应用 自体软骨细胞扩增是软骨缺损修复的一个普通步骤。扩增后软骨细胞的失分化改变了其对张应力的反应特性,从而在移植后对体内细胞行为造成严重后果,因此有必要检测原代和扩增的人软骨细胞对力学载荷的反应特性。Das 等^[9]将张应变(0.5%或 3.0%, 0.5 Hz)每日应用 2 h,连续应用 3 d 发现,对于扩增的软骨细胞,其 MMP-1、MMP-3 表达上调,而 MMP-13 表达下调。扩增软骨细胞改变了对张应变的反应特性,扩增软骨细胞降低了基质成分的基因表达而增加了间质金属蛋白酶等成分的基因表达,而原代细胞几乎没有反应。这些也许可以作为选择种子细胞的最好细胞资源和制定扩增计划的参考。

2 压应力对软骨基质分解代谢的影响

2.1 压应力在阐明骨关节炎发病机制中的作用 Mitsui 等^[10]将持续性压应力(0.5~3.0 g/cm²)应用于培养细胞 24 h 后研究发现,MMP-1、MMP-2、MMP-14 在 1.0 g/cm² 的压应力下显著超过了对照水平,MMP-3、MMP-13 等在 3.0 g/cm² 条件下显著超过了对照水平。Lin 等^[11]将周期性压应力(1.5 mPa, 0.5 Hz)应用于成熟牛软骨 1、6、24 h 后,机械载荷导致蛋白聚糖从软骨表面开始降低并随着载荷时间在软骨深层增加。在 1 mPa 和 5 mPa 载荷作用 24 h 时,MMP-3 增加和胶原的分解一起出现在移植物的表面。MMP-3 能降解蛋白聚糖并激活原胶原酶,因此,在机械损伤的关节软骨里 MMP-3 的增加导致基质降解和蛋白聚糖的减少,这两者对骨关节炎的发展都是很重要的。

有意思的是,为了分析关节软骨对短期载荷的分子反应,尤其是关注那些和基质转归有关的基因表达,Fehrenbacher 等^[12]将静态和动态压应力作用于猪关节软骨发现,动态压缩载荷导致胶原表达的快速和特异性抑制,而聚集蛋白聚糖、MMP-1、MMP-3、MMP-13、MMP-14 及 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 等基因表达水平并未明显改变。Wolf 等^[13]对牛关节软骨移植分别应用力学加载,间断周期性压应力(峰应力 0.5 mPa, 0.1~1.0 Hz,正弦波)应用 5~20 s 伴随 10~1 000 s 的无作用期,应用 6 d,持续周期性压应力(峰应力 1.0 mPa, 0.001~0.5 Hz,正弦波)应用 3 d,发现,新合成胶原在新合成蛋白中所占比例和间断及持续应用的机械载荷的频率无相关关系。间断应用机械载荷的个别力学加载降低了胶原合成和增加了含水量,

而持续应用力学加载始终抑制了胶原合成。这些结果提示胶原的代谢被机械刺激的调控是很困难的,这些结构大分子的合成在正常软骨细胞受到严格调节从而维持软骨组织的形状,从胶原所承受的机械载荷来说,这在生理学上是很重要的以维持胶原的物质特性。另外,这些软骨移植块胶原合成的改变或降低更能反应正常或骨性关节炎早期软骨代谢的改变。Sauerland 等^[14]应用牛成熟关节软骨移植块也做了类似研究,在单轴间断周期性压应力(峰应力 0.5 mPa, 0.1、0.5 或 1.0 Hz,正弦波)5、10 或 20 s 伴随之后的 10、100 或 1 000 s 的无作用期,连续应用 6 d 后发现,蛋白聚糖的合成和内源蛋白聚糖的丢失同间断应用的应力无相关关系,且二者受载荷的调节是相互独立的,同时,新合成蛋白聚糖的释放并未受影响。作者发现间断应用应力的频率是一个重要的机械因子,从而控制软骨细胞的代谢活性。作者还认为起始健康的关节软骨移植块在机械刺激控制下能产生一个退变的、骨关节炎样的软骨。

2.2 压应力在限制关节炎中的作用 Mio 等^[15]将压应变(15%, 1 Hz)应用于培养在琼脂糖凝胶中的牛软骨细胞发现,压应变在没有 IL-1 β 存在下,增加了聚集蛋白聚糖和 II 型胶原 mRNA 的表达。在 IL-1 β 存在下,压应变降低了其引起的 Aggrecanase-1、Aggrecanase-2、MMP-3 等的 mRNA 的表达。这些结果提示间断压应变可通过降低 Aggrecanase-1、Aggrecanase-2 以及 MMP-3 的表达来保护软骨。不同于上述张应力对 IL-1 β 或 TNF- α 拮抗活动所作研究^[6-8],周期性压应变单独应用于培养软骨细胞时增加了聚集蛋白聚糖和 II 型胶原 mRNA 的表达。

2.3 压应力在软骨组织工程中的应用 通过组织工程克服关节软骨自我修复能力的限制是很有可能的,然而,利用目前的方法形成的生物工程软骨并不匹配自然形成软骨的物理性质。De Croos 等^[16]研究发现,压应力能改善软骨组织的形成,并且应用单轴周期性压应力(1 kPa, 1 Hz, 30 min)发现,MMP-3、MMP-13 在 2 h 时相对于未受刺激细胞其表达水平明显增加,6 h 回到组成水平,到 24 h 水平降低,这些改变反映了分解代谢的变化。分解代谢变化同时伴随着 II 型胶原和聚集蛋白聚糖在受刺激后 12 h 时 mRNA 水平的增加及 24 h 时基质分子的积累和合成。同时还认为周期性压应力似乎起始了一个涉及 MAPK 和 AP-1 的塑形改造机制从而促进了体外软骨组织的形成。

Waldman 等^[17-18]发现,间断压应变(5%, 1 Hz)每 2 d 应用 400 个周期导致胶原含量的最大增加但并没有明显影响蛋白聚糖的含量,当应用 4 周时也能促进细胞外基质积累并改进体外形成软骨组织的特性,这些结果提示间断机械刺激能增加胶原的合成。有趣的是,低强度短期应用的机械应力(每 2 d 应用 6 min)也产生了这些变化。

3 流体切应力对软骨基质分解代谢的影响

3.1 流体切应力在阐明骨关节炎发病机制中的作用 Jin 等^[19]在体外实验发现,传代兔单层软骨细胞在流通槽中 1.6 Pa 的切应力作用下,MMP-9 这一导致关节软骨进行性退变的介质的表达增加。

间断的流体静压应用于体外的来自人骨性关节炎的软骨细胞后,调节了间质金属蛋白酶及促炎症介质的释放。

Trindade 等^[20]在流体静压(10 mPa, 1 Hz)应用 6、12、24 h 发现, MMP-2 表达降低, MMP-9 未测量出, 但是 TIMP-1 在流体静压应用的任何时间点未发生改变。流体静压对骨关节炎软骨细胞的作用提示, 压力通过调节软骨细胞促炎症蛋白的表达从而影响软骨的稳态。

3.2 流体切应力在软骨组织工程中的应用 体外形成的软骨组织对于修复破坏的关节软骨是一个有前景的选择, 但是, 体外形成的软骨组织并不完全具有天然形成软骨的各种性质。体外形成软骨同天然形成软骨相比, 具有相似的蛋白聚糖成分, 但是胶原含量下降且仅具有一部分力学特性。Waldman 等^[18]研究发现, 切应力(2%, 1 Hz)每 2 d 应用 400 个周期, 在 1 周时, 胶原和蛋白聚糖的含量增加, 在 4 周时, 体外形成软骨组织包含超过 40% 的胶原和 35% 的蛋白聚糖, 这些结果提示间断应用动态性切应力超过 4 周改进了体外形成软骨组织的特性。同时也发现了上述有趣情况, 低强度短期应用的切应力(每 2 d 应用 6 min)也产生了这些变化。

4 应力作用于软骨细胞的可能传导机制

细胞受到机械力刺激后, 其本身的形态可在力的作用下发生改变, 细胞核、细胞骨架也能发生相应的改变, 进而引起细胞内的一系列生化反应, 出现细胞代谢和功能的改变。扁平细胞比圆形细胞 DNA 合成更旺盛, 说明细胞变形是信息传递的重要环节。细胞受压变形后, 细胞膜上电位发生改变, 甚至出现超极化现象, 激活机械刺激敏感的钙离子依赖的钾离子通道, 使阳离子浓度及渗透压改变, 培养环境 pH 值发生改变, 从而影响细胞的代谢活动。在机械刺激传入细胞的过程中, 胞外基质及细胞膜均可能参与了信息传递, 细胞上存在的整合素尤其是整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 等机械刺激感受器可直接将信息传入细胞内, 再通过细胞骨架的传递将信息传入细胞核, 引起软骨细胞的一系列功能改变^[21]。

5 展望

不同强度、频率及持续时间的机械载荷作用于培养软骨细胞、组织块及体内后, 导致软骨基质成分的改变及 MMPs、TIMPs 和 Aggrecanase 等一系列变化, 从而导致合成或分解反应的发生, 这不仅有利于阐明生物力学因素在骨性关节炎中的发病机制, 也为我们应用生物力学因素来限制骨性关节炎的发展提供了相关理论依据。同时研究发现, 生物力学刺激可以明显改善构建软骨组织的胶原及蛋白聚糖含量并改善构建组织的力学特性。但是, 软骨组织在体内的生物力学和生物化学环境是非常复杂的, 对于软骨组织的力学刺激需要什么样的力(如强度、频率及作用时间)缺乏详细研究, 力学刺激的具体机制尚不清楚。阐明这些影响因素的作用机制, 精确地模拟体内生物力学环境, 这对我们今后的研究既是一个机遇也是一个挑战。

参考文献

- [1] Honda K, Ohno S, Tanimoto K, et al. The effects of high magnitude cyclic tensile load on cartilage matrix metabolism in cultured chondrocytes. *Eur J Cell Biol*, 2000, 79(9): 601-609.
- [2] Millward-Sadler SJ, Wright MO, Davies LW, et al. Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(9): 2091-2099.
- [3] Huang J, Ballou LR, Hasty KA. Cyclic equibiaxial tensile strain induces both anabolic and catabolic responses in articular chondrocytes. *Gene*, 2007, 404(1-2): 101-109.
- [4] Deschner J, Rath-Deschner B, Agarwal S. Regulation of matrix metalloproteinase expression by dynamic tensile strain in rat fibrochondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(3): 264-272.
- [5] Madhavan S, Anghelina M, Rath-Deschner B, et al. Biomechanical signals exert sustained attenuation of proinflammatory gene induction in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(10): 1023-1032.
- [6] Agarwal S, Long P, Gassner R, et al. Cyclic tensile strain suppresses catabolic effects of interleukin-1beta in fibrochondrocytes from the temporomandibular joint. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(3): 608-617.
- [7] Xu Z, Buckley MJ, Evans CH, et al. Cyclic tensile strain acts as an antagonist of IL-1 beta actions in chondrocytes. *J Immunol*, 2000, 165(1): 453-460.
- [8] Long P, Gassner R, Agarwal S. Tumor necrosis factor alpha-dependent proinflammatory gene induction is inhibited by cyclic tensile strain in articular chondrocytes in vitro. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(10): 2311-2319.
- [9] Das RH, Jahr H, Verhaar JA, et al. In vitro expansion affects the response of chondrocytes to mechanical stimulation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(3): 385-391.
- [10] Mitsui N, Suzuki N, Koyama Y, et al. Effect of compressive force on the expression of MMPs, PAs, and their inhibitors in osteoblastic Saos-2 cells. *Life Sci*, 2006, 79(6): 575-583.
- [11] Lin PM, Chen CT, Torzilli PA. Increased stromelysin-1 (MMP-3), proteoglycan degradation (3B3 and 7D4) and collagen damage in cyclically load-injured articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(6): 485-496.
- [12] Fehrenbacher A, Steck E, Rickert M, et al. Rapid regulation of collagen but not metalloproteinase 1, 3, 13, 14 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1, 2, 3 expression in response to mechanical loading of cartilage explants in vitro. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 410(1): 39-47.
- [13] Wolf A, Ackermann B, Steinmeyer J. Collagen synthesis of articular cartilage explants in response to frequency of cyclic mechanical loading. *Cell Tissue Res*, 2007, 327(1): 155-166.
- [14] Sauerland K, Raiss RX, Steinmeyer J. Proteoglycan metabolism and viability of articular cartilage explants as modulated by the frequency of intermittent loading. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(5): 343-350.
- [15] Mio K, Saito S, Tomatsu T, et al. Intermittent compressive strain may reduce aggrecanase expression in cartilage: a study of chondrocytes in agarose gel. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, (433): 225-232.
- [16] De Croos JN, Dhaliwal SS, Grynblas MD, et al. Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. *Matrix Biol*, 2006, 25(6): 323-331.
- [17] Waldman SD, Spiteri CG, Grynblas MD, et al. Long-term intermittent compressive stimulation improves the composition and me-

同种异体骨复合生长因子移植的研究

詹旭¹, 周辉², 范小良³

(1.浙江中医药大学 208# 信箱, 浙江 杭州 310053; 2.杭州市中医院; 3.杭州市第一人民医院)

【摘要】 骨移植是骨科临床常用的方法, 其中异体骨移植越来越受重视。本文对异体骨与不同生长因子复合移植的研究进行了综述, 并且提出了多种生长因子与助诱导、抗感染、抑制免疫等载体复合移植是今后异体骨移植的发展方向。

【关键词】 生长因子; 移植, 同种; 骨移植; 综述文献

Study progress of allograt bone combined with growth factors transplantation ZHAN Xu*, ZHOU Hui, FAN Xiao-liang.
*The Number 208 Mailbox, Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

ABSTRACT Bone transplantation is widely used in orthopaedics, and allograft bone transplantation is being more and more emphasized. In this article, the allograft bone combined with growth factors transplantation for repairing bone defects were reviewed. Moreover, the way to compound many growth factors and other material is the tendency of allogenic bone grafting, which enhance the opportunity of success in bone transplanting.

Key words Growth factor; Transplantation, homologous; Bone transplantation; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(3):244-246 www.zggszz.com

创伤、感染及骨肿瘤等造成的骨缺损治疗起来常困难, 骨移植是治疗骨缺损的主要方法, 同时也是骨科最常用的治疗方法之一。传统的移植材料是自体骨, 具有骨生成能力强、容易愈合的特点, 但因来源有限、二次伤害、增加感染机会等原因限制其临床应用。人工假体也能修复部分骨缺损, 但缺乏生物活性。自同种异体骨库建立后, 异体骨的研究和应用才日趋活跃, 异体骨移植也被普遍接受, 并大量应用于临床, 但制备和库存的同种异体骨的细胞活性大多丧失, 不具备自身成骨能力。在宿主部位的成骨效应是通过骨诱导和骨传导作用进行, 异体骨移植后血管重建迟缓、愈合缓慢等仍是需要解决的问题。生长因子通过“旁分泌”和“自分泌”的形式使得间质细胞分化为软骨细胞和骨细胞促进新骨形成, 在同种异体骨移植愈合早期起重要作用, 目前促进异体骨与宿主骨愈合主要运用下面方法。

通讯作者: 詹旭 E-mail: moneyhoo@gmail.com

1 复合单独生长因子

1.1 骨形态发生蛋白 BMP (bone morphogenetic protein)

1982 年, Urist 等从牛骨中提纯了牛的骨形态发生蛋白, 提出了诱导成骨的新概念, 并于 1986 年首次用骨形态发生蛋白修复 1 例指骨内生软骨瘤刮除术后的骨缺损获得成功。长期以来, 对 BMP 生物活性的研究主要集中在起诱导骨活性上^[1], BMP 可诱导结缔组织中的间充质细胞、骨髓基质细胞、滑膜细胞、成纤维细胞呈现软骨细胞及骨细胞表型。诱导过程先是局部间质细胞的聚集, 继而分化, 包括形态和代谢的改变、向软骨细胞的表型转化, 然后软骨细胞向骨细胞表型转化, 局部碱性磷酸酶活性增长, 骨钙素等蛋白质合成, 发生软骨内成骨^[2], 通过“旁分泌”和“自分泌”的形式使得间质细胞不可逆地分化为软骨细胞和骨细胞, 促进新骨形成, 在同种异体骨移植愈合早期起重要作用^[3-4]。Jones 等^[5]把有胫骨骨干骨折伴有皮质骨缺损的成年患者用 rhBMP-2/异体骨复合物移植治疗, 明显优于接受自体骨移植治疗组。金格勒等^[6]通过在兔腰椎

chanical properties of tissue-engineered cartilage. Tissue Eng, 2004, 10(9-10): 1323-1331.

[18] Waldman SD, Spiteri CG, Grynypas MD, et al. Long-term intermittent shear deformation improves the quality of cartilaginous tissue formed in vitro. J Orthop Res, 2003, 21(4): 590-596.

[19] Jin G, Sah RL, Li YS, et al. Biomechanical regulation of matrix metalloproteinase-9 in cultured chondrocytes. J Orthop Res, 2000, 18(6): 899-908.

[20] Trindade MC, Shida J, Ikenoue T, et al. Intermittent hydrostatic pressure inhibits matrix metalloproteinase and pro-inflammatory mediator release from human osteoarthritic chondrocytes in vitro. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(9): 729-735.

[21] 邱贵兴, 于胜吉. 整合素在细胞力学传导中的作用. 中华骨科杂志, 2006, 26(7): 491-492.

(收稿日期: 2008-06-25 本文编辑: 王玉蔓)